

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП

ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ

**Студиска програма: БАЗИЧНИ И КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА ВО
МЕДИЦИНАТА**



**ПРОГНОСТИЧКА УЛОГА НА СРЦЕВИТЕ БИОМАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО
МИОКАРДЕН ИНФАРКТ**

**PROGNOSTIC ROLE OF CARDIAC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH
MYOCARDIAL INFARCTION**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

м-р д-р Александар Серафимов

Штип, 2022 година

Интерен ментор	Марија Вавлукис, Професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија Медицински Факултет, УКИМ
Екстерен ментор	Сашко Кедев, Професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија Медицински факултет, УКИМ
Членови на Комисија за оценка и одбрана	
Претседател	Милка Здравковска, Професор, Факултет за медицински науки, УГД
Член	Марија Вавлукис, Професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, Медицински факултет, УКИМ
Член	Сашко Кедев, Професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија Медицински факултет, УКИМ
Член	Гордана Камчева Михаилова, Професор, Факултет за медицински науки, УГД
Член	Јорго Костов, Професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, Медицински факултет, УКИМ

Научно поле	Клиничка медицина
Научна област назив на научната област	Кардиологија

Датум на одбрана _____

Датум на промоција _____

*На Елена и Никола,
На Кристина², Јована и Никола
Едните ми го дадоа животот, другите го осмислија...*

*Благодарност до професорите, членови на комисијата за нивната поддршка и насока низ
мојот професионален пат
A teacher is a compass that activates the magnets of curiosity, knowledge, and wisdom in the
pupils.” – Ever Garrison*

СПИСОК НА ОБЈАВЕНИ И ПРЕЗЕНТИРАНИ ТРУДОВИ ОД ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

Serafimov A, Taravari H, Shehu E, Kitanoski D, Miftari V, Georgievska-Ismail L, Kedev S, Vavlukis M. Added Value of Modified Anderson–Wilkins Acuteness Score in Prognostication of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020 Nov 10; 8(B):1171-1179. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5425>

Serafimov A, Donevski D, Пова МК, Joveva E, Serafimova KT, Kedev S, Vavlukis M. Incremental Value of Cardiac Biomarkers in Mid-term Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Open-Access Maced J Med Sci.* 2022 Feb 14; 10(B):294-302. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7978>

ПРОГНОСТИЧКА УЛОГА НА СРЦЕВИТЕ БИОМАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

АПСТРАКТ

Позадина: Во дијагнозата на миокардниот инфаркт освен електрокардиограмот, голема улога имаат и срцевите биомаркери, кои освен дијагностичка имаат и прогностичка улога. Прогностичката улога на срцевите биомаркери е докажана во светската научна литература, но во нашата земја досега не е опишана. Коронарната артериска болест, вклучително и миокардниот инфаркт претставува водечка причина за смрт во светски рамки и како таква претставува важен проблем за јавното здравје.

Опис на методологијата: Испитувањето беше дизајнирано како лонгитудинална, проспективна кохортна клиничка студија и истото беше спроведено на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје.

Во истражувањето беа вклучени 150 пациенти, хоспитализирани за акутен миокарден инфаркт и третирани со ПКИ реваскуларизација. Клинички податоци, биомаркери како: стрес гликемија, гликемија на гладно, гликолизиран хемоглобин HbA1c, hsTn, NT-proBNP, креатинин, степен на гломеруларна филтрација (eGFR), уреа, крвна слика, електролити беа измерени на прием и при редовните клинички контроли. Исто така, ехокардиографија на прием, и при редовните клинички контроли беше направена за да се класифицираат пациентите со АМИ со редуцирана, лесно редуцирана и/или зачувана ЛВЕФ и да се идентифицира транзицијата на пациенти (особено оние од групата на лесно редуцирана ЛВЕФ). Првата контрола на пациентите беше направена во период од 3-6 месеци по индексниот настан, со контрола на варијаблите од интерес (биохемиски, ЕКГ и ехокардиографски параметри).

Резултати: Во тек на средниот период на следење од 39,3 месеци кај пациенти беа регистрирани кардиоваскуларни настани, кои беа поделени во подгрупи – АКС; СС; ЦВИ; смрт (срцева и несрцева). Од вкупно 150, кај 48 (32%) од пациентите беа регистрирани кумулативно 70 MACE, последователно АКС со потреба од хоспитализација и/или реваскуларизација кај 21 (14%), СС со потреба од

хоспитализација кај 19 (12,7%), ЦВИ кај 6(4%), смртен исход кај 24 (16%), и тоа 11 (7,3%) срцева и 13 (8,7% несрцева смрт.

30-дневната смртност беше 3,3% (5 пациенти), додека едногодишната смртност во првата година по ИМ беше 6,1% (9 пациенти). Од вкупниот број на пациенти со несрцева смрт кај 5 пациенти истата настапила во тек на КОВИД-19 болест, додека кај 4 пациенти во склоп на малигна болест.

Како независни предиктори на мајорни несакани срцеви настани се издвоија: времетраење на хоспитализација во тек на индексниот настан, број на заболени КА, ЛК крајно-систолен дијаметар, примање на loop диуретици при испис од болница и биохемиски обележја NTproBNP и неможноста да се постигне добра глико-контрола.

Заклучок: Користењето на срцевите биомаркери, заедно со докажаните биохемиски и ехокардиографски варијабли може да се искористи за оптимизирање на терапијата на пациенти со акутен миокарден инфаркт, како и да се превенираат несаканите срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт.

Клучни зборови: срцеви биомаркери, акутен миокарден инфаркт, главни несакани срцеви настани, кардиоваскуларни ризик фактори, срцева слабост.

PROGNOSTIC ROLE OF CARDIAC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

ABSTRACT

Background: In the diagnostic protocol of myocardial infarction, besides electrocardiogram, cardiac biomarkers have a great role, not only in diagnosis but also in prognostication. Prognostic role of cardiac biomarkers has been extensively researched as seen in scientific literature, but in our country has not been studied yet. Coronary artery disease, including myocardial infarction, is a leading cause of death worldwide, and represent a major public health problem

Methodology Description: The study was designed as longitudinal, prospective cohort clinical study and was carried out at University Clinic of Cardiology Skopje.

There was a total of 150 patients included in the study, which were admitted for acute myocardial infarction and treated with PCI. Clinical data, biomarkers as: stress glycemia, fasting glycemia, glycolyzed hemoglobin HbA1c, hsTn, NT-proBNP, creatinine, glomerular filtration rate (eGFR), urea, blood analysis and electrolytes were taken at admission and in routine clinical controls. Also, echocardiography was performed at admission and at routine clinical controls, which allowed classification of patients as AMI with reduced, mildly reduced and preserved LVEF and estimate the transition of patients (especially those with mildly reduced LVEF). First clinical control was made in the 3-6 mounts follow up period, with control of the variables of interest (biochemical, EKG and echocardiography parameters).

Results: In the mean follow-up period of 39,3 months a number of cardiovascular events were registered and were divided into subgroups – ACS; HF; CVI; Death (cardiac and non-cardiac). From total of 150, in 48 (32%) of the patients, there were cumulative number of 70 MACE, subsequently ACS with need of hospitalization and/or revascularization in 21 (14%), HF with need of hospitalization in 19 (12,7%), CVI in 6 (4%), death in 24 (16%) – 11 (7,3%) from cardiac death and 13 (8,7%) from non-cardiac death.

30-day mortality was 3,3% (5 patients), while 1-year mortality in the first year after MI was 6,1% (9 patients). From the total number of non-cardiac deaths, in 5 patients was due to COVID-19, while 4 patients had died from malignancy.

As independent predictors of major adverse cardiac events the following were identified: days of hospitalization during indexed event, number of diseased CA, LVESd, use of loop diuretics at discharge, NT-proBNP and inability to achieve good glycemic control.

Conclusion: The use of cardiac biomarkers, along with discussed biochemical and echocardiographic variables can be utilized for optimization of therapy in patients with acute myocardial infarction and also for prevention of adverse cardiac events after an episode of myocardial infarction.

Key words: cardiac biomarkers, acute myocardial infarction, major adverse cardiac events, cardiovascular risk factors, heart failure

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	12
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА.....	13
2.1. Акутен коронарен синдром.....	13
2.1.1. Развој на атеросклеротична плака и васкуларно ремоделирање.....	16
2.1.2. Руптура на плака.....	18
2.1.3. Хистолошки состав и структура на атеросклеротичната лезија.....	19
2.1.4. Ендотелна повреда како механизам за атеросклероза.....	20
2.1.5. Улога на оксидативен стрес на протеини со ниска густина LDL.....	21
2.2. Клиничка презентација на АКС.....	21
2.2.1. Миокардна повреда и некроза.....	23
2.2.2. Детекција на миокардна повреда и миокарден инфаркт со помош на биомаркери.....	24
2.2.3. Клинички презентации на миокарден инфаркт.....	27
2.2.4. Класификација на миокарден инфаркт.....	27
2.2.4.1. Миокарден инфаркт тип 1.....	28
2.2.4.1.1. Критериуми за тип 1 МИ.....	28
2.2.4.2. Миокарден инфаркт тип 2.....	29
2.2.4.2.1 Критериуми за тип 2 МИ.....	30
2.2.4.3. Миокарден инфаркт тип 3.....	30
2.2.4.3.1. Критериуми за тип 3 МИ.....	31
2.2.4.4. Миокарден инфаркт тип 4а.....	32
2.2.4.4.1. Критериуми за тип 4а МИ.....	32
2.2.4.4.2. Миокарден инфаркт тип 4б.....	33
2.2.4.4.3. Миокарден инфаркт тип 4в.....	33
2.2.4.5. Миокарден инфаркт тип 5.....	34
2.2.4.5.1. Критериуми за тип 5 МИ.....	34
2.2.4.6. Повторен миокарден инфаркт и ре-инфаркт.....	35
2.2.4.7. Миокарден инфаркт без опструктивни коронарни артерии.....	35
2.2.4.8. Синдром на Такоцубо.....	37
2.2.5. Електрокардиографски промени при миокарден инфаркт.....	38

2.2.6. СТЕМИ еквиваленти.....	40
2.3. Срцеви биомаркери.....	45
2.3.1. Кратка историја на срцевите биомаркери.....	45
2.3.2. Класификација на срцеви биомаркери.....	46
2.3.2.1. Тропонин.....	47
2.3.2.2. Натриуретични пептиди.....	49
2.3.2.3. Други биомаркери.....	54
2.4. Ехокардиографија и нејзина улога при АКС.....	56
2.5. Ризик скорови при АКС.....	57
2.5.1. Ризик скорови, кои се користат при презентација на пациентот.....	58
2.5.2. Ризик скорови за време на прием на пациент со АКС.....	59
2.5.3. Долгорочни ризик скорови за АКС.....	62
3. ЦЕЛ И МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	63
4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА.....	64
4.1. Дизајн на студијата.....	64
4.2. Класификација на пациенти.....	65
4.3. Протокол за работа.....	66
4.4. Статистичка анализа.....	67
5. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА.....	68
5.1. Карактеристики на испитуваната популација.....	68
5.2. Следени несакани срцеви настани.....	73
5.2.1. Обележја асоцирани со појава на МАСЕ.....	80
5.2.2. Обележја асоцирани со појава на СС.....	92
5.2.3. Обележја асоцирани со појава на АКС (реинфаркт, нестабилна ангина).....	101
5.2.4. Обележја асоцирани со појава на срцева смрт.....	106
5.2.5. Динамика на левокоморна систолна функција во тек на периодот на мониторинг.....	115
6. ЗАКЛУЧОК.....	124
ДОДАТОК.....	126
Додаток бр.1 Формулар за информирање.....	126
Додаток бр. 2 Потврда за согласност.....	129

Користени кратенки.....	130
КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES).....	13

